Les toxiques minéraux plomb et mercure

Dr Fernane-Nechab.M

OBJECTIFS

- Définir les toxiques minéraux
- Citer les principales professions exposées aux Toxiques minéraux
- Expliquer le métabolisme des toxiques minéraux
- Reconnaitre la pathologie aigue
- Reconnaitre la pathologie chronique
- Distinguer les tests d'exposition et les tests d'action biologique au plomb
- Distinguer les tests de surveillance des travailleurs exposés au mercure
- Reconnaitre le traitement détoxiquant du Plomb et mercure
- Enumérer les principes généraux de prévention (plomb et mercure),
- Lister les affections réparées par la législation Algérienne (plomb et mercure)

Intoxication par le plomb et ses sels minéraux
« le saturnisme »

Généralités

- **Définition :** Le saturnisme, intoxication par le plomb ou ses dérivés, a été la première maladie professionnelle reconnue.

- **Caractéristiques physico-chimiques**
  - Plomb : métal bleu grisâtre, malléable et ductile
  - Point de fusion 327°C, point d'ébullition de 1 525°C
  - Principal minerai: galène (sulfure de plomb Pbs), retrouvé à l'état d'impureté avec l'argent, l'étain et le zinc
  - Ses principaux oxydes:
    - litharge ou massicot (PbO),
    - bioxyde de plomb (PbO_2)
    - minium (Pb_3O_4)

Généralités

Seuls les dérivés inorganiques du plomb qui interviennent dans la synthèse de l'hème sont à l'origine des pathologies que nous allons décrire par la suite. Les dérivés organiques du plomb n'occasionnent pas de perturbation hématologique, ils sont responsables d'encéphalopathies.

Activités exposant au saturnisme

- Mines de plomb et de zinc
- Métallurgie: feuille de plomb, tuyaux ...
- Industrie chimique: peintures, émaux, mastic au plomb…
- Artisanat: objets en plomb, soudure à l'étain, pose de feuille en plomb pour les toitures, réservoirs…
- Métiers d'art: cristalleries, faïence, céramique…
- Fabrication et recyclage d'accumulateurs
- Fabrication et maniement de munition
- Fabrication de matériels de radioprotection
- Fabrication de caractères d'imprimerie …
- **Extra-professionnelles**
  - Le saturnisme hydrique dans la population générale/corrosion de tuyaux en plomb.
  - Les peintures murales au plomb et poussières sont responsables de saturnisme chez l'enfant.

Métabolisme du plomb

Absorption

- L'appareil respiratoire:
  - Particules < 1 µm qui traversent la paroi alvéolo-capillaire.
  - Particules de 5 à 10 µm sont déversées dans le tube digestif.
- L'appareil digestif

Physiopathologie

Voies de pénétration dans l'organisme: La pénétration dans l'organisme du plomb et de ses composés minéraux (inorganiques) est avant tout **digestive**, par **déglutition des particules** et des **poussières inhalées**, et **surtout** par **défaut d'hygiène** : contact avec les mains souillées, onycophagie, repas et consommation de tabac sur le lieu du travail.

L'intoxication par le plomb est une **"maladie des mains sales".**

Environ **10 %** de la quantité **ingérée** est **absorbée**.

Les poussières, vapeurs et fumées de plomb sont inhalables. **50 % de la dose inhalée** atteignant les alvéoles **est absorbée**.

En revanche, il n'y a pas de pénétration percutanée significative pour les dérivés inorganiques du plomb, ni pour les dérivés organiques en l'absence de lésion cutanée.

Métabolisme du plomb

- **Distribution**
  - La distribution est tricompartimentale: (schéma)
  - Le 1er compartiment comprend le pool sanguin et des tissus
  - Le 2ème compartiment comprend les tissus mous
  - Le 3ème compartiment est constitué par l'os (95%)
  - 95% du plomb dans le sang est fixé aux GR

Métabolisme du plomb

Distribution:

Le plomb est transporté dans le sang principalement sous forme liée aux globules rouges (95 %). La distribution du plomb est tri-compartimentale. Le premier compartiment où la demi-vie du plomb est de 35 jours comprend le pool sanguin et les tissus directement en équilibre avec celui-ci. Le deuxième compartiment est formé des tissus mous (foie, reins, muscles, peau) où la demi-vie du plomb est d'environ 40 jours. Le troisième compartiment est constitué des tissus osseux où le plomb est stocké sous forme de trisulfate de plomb insoluble et très peu toxique : la demi-vie du plomb stockée est alors de l'ordre de 5 à 20 ans.

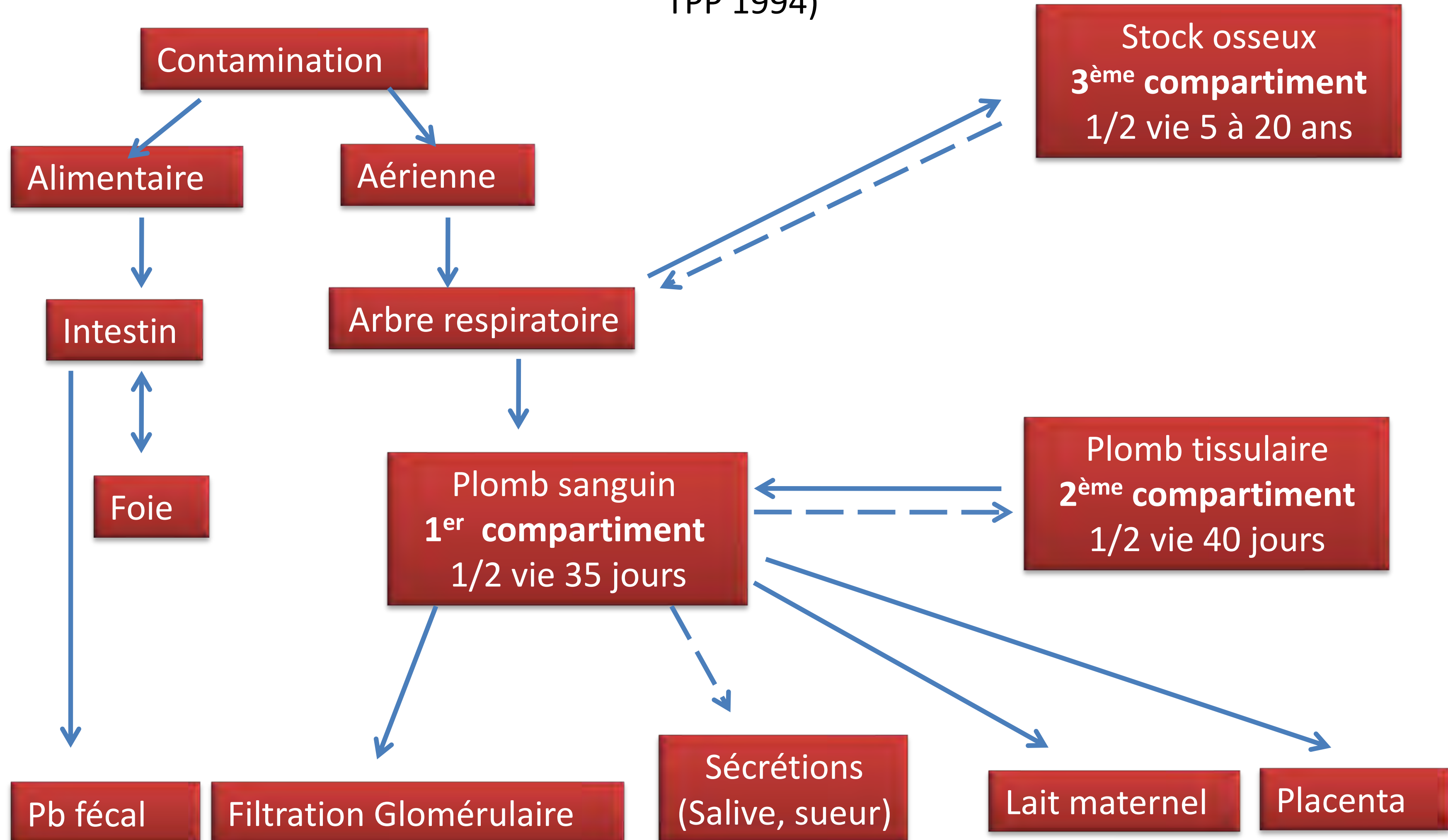
Métabolisme du plomb

Excrétion

La voie d'excrétion principale est le rein. La concentration urinaire est proportionnelle au plomb plasmatique, de sorte que la quantité filtrée reste faible puisque la majorité du plomb sanguin est fixée aux hématies. Le plomb fécal reflète plus le plomb non absorbé par l'intestin que le plomb excrété.

La voie fécale, les phanères et les sécrétions (sueur) sont négligeables (- de 10 %).

Représentation schématique du métabolisme et de la distribution du plomb dans l'organisme. Les pointillés indiquent des mécanismes accessoires ou secondaires (EMC TPP 1994)

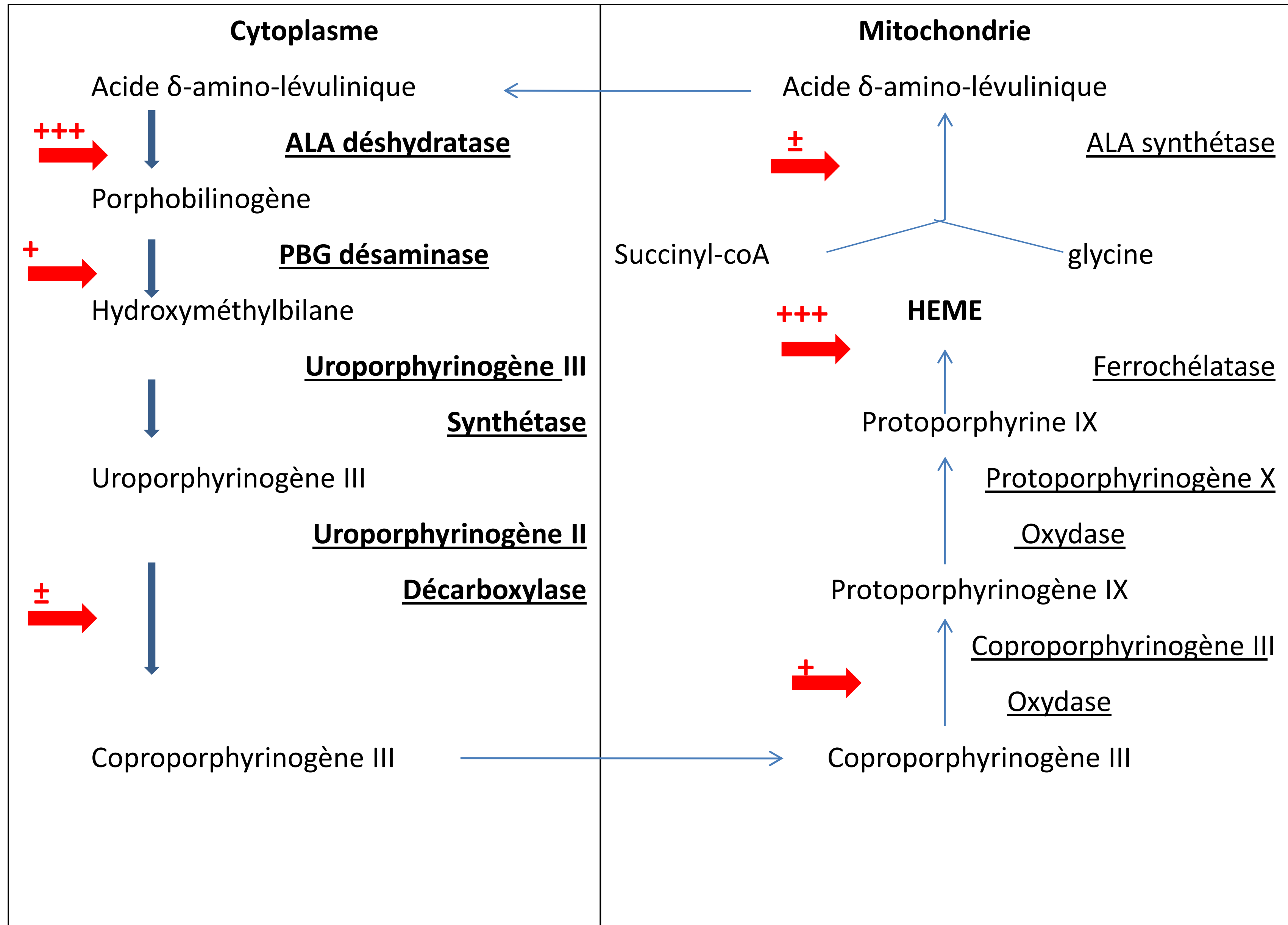


Mécanisme de la toxicité du plomb

- **Toxicité cellulaire**
  - Un complexe plomb-protéine agit sur les systèmes promoteurs et régulateurs de l'ADN
  - Action sur la synthèse de l'hème : le plomb a une affinité pour les groupes sulfhydriles et par conséquence, il inhibe plusieurs enzymes (schéma)
  - Le plomb entre en compétition avec le Ca^{2+} dans la terminaison nerveuse
  - Inhibe aussi l'activité adénylcyclase

Mécanisme de la toxicité du plomb

- **Toxicité tissulaire**
  - Toxicité hématologique
    - Inhibition de la synthèse de l'hème
    - Inhibition de la synthèse de globine et de la captation du fer
    - Inhibition des pompes Na+/K+ ATPases membranaires…..
  - Effets du plomb sur le métabolisme osseux
    - Le Pb inhibe l'activité ostéoclasique et ostéoblastique
    - Le Pb inhibe la parathormone
  - Effets du plomb sur le SNC:
    - extravasation hématique,
    - prolifération endothéliale,
    - nécroses des cellules endothéliales
    - et exsudations péri vasculaires
  - Toxicité rénale : IC/lésions glomérulaires aspécifiques
  - Toxicité digestive : vaso-réactivité du réseau splanchnique


Cytoplasme
Mitochondrie
Acide δ-amino-lévulinique
+++
ALA déshydratase
Porphobilinogène
+
PBG désaminase
Hydroxyméthylbilane
Uroporphyrinogène III
Synthétase
Uroporphyrinogène III
Uroporphyrinogène II
±
Décarboxylase
Coproporphyrinogène III
Acide δ-amino-lévulinique
±
ALA synthétase
Succinyl-coA
glycine
+++
HEME
Ferrochélatase
Protoporphyrine IX
Protoporphyrinogène X
Oxydase
Protoporphyrinogène IX
Coproporphyrinogène III
+
Oxydase
Coproporphyrinogène III

Manifestations cliniques

- **Imprégnation excessive asymptomatique ou présaturnisme: +++**
  - Absorption entièrement compensée par la fixation osseuse
  - Plombémie stationnaire < 60-70 µg/100 ml
  - Absorption excessive de plomb avec signes infra-cliniques et biologiques
  - Requérant la mise en œuvre de mesures de prévention.
  - Si libération du plomb osseux (ostéoporose sénile, grand âge, affection intercurrente) la clinique devient patente

Manifestations cliniques

- **Manifestations digestives:**
- **les coliques de plomb**
  - Rencontrées dans l'intoxication aigue et l'intoxication chronique grave
  - Syndrome douloureux abdominal aigu, souvent pseudo chirurgical, douleurs initialement péri- ombilicales, très vives, diffusent rapidement à tout l'abdomen
  - Vomissements alimentaires et arrêt du transit peuvent simuler une occlusion (pouls en fil de fer, HTA)

- **Liseré de Burton**: piqueté linéaire bleu foncé à 1 mm du rebord gingival (précipité de sulfure de plomb)

- **Taches de Gubler** : muqueuse de la face interne des joues

Manifestations cliniques

- **Manifestations neurologiques et psychiatriques**
  - **Encéphalopathie saturnine:** la plus grave du saturnisme, rare chez l'adulte, plus fréquente aux âges extrêmes
  - **Forme aigue**: intoxications massives, précédées de céphalées, de ralentissement idéomoteur, de maladresse, d'ataxie, d'insomnie, d'irritabilité, d'agitation anxieuse et de troubles mnésiques.

    C'est une psychose toxique avec hallucinations, délire, convulsions et coma. L'évolution peut être létale
  - **Forme chronique**: c'est la réduction des capacités intellectuelles avec troubles mnésiques, des céphalées, plus rarement une aphasie, une surdité, une hémianopsie ou une amaurose.
  - un syndrome cérébelleux, un tremblement intentionnel et des dyskinésies buccales et une asthénie intense pseudoparalytique sans signes neurologiques

Manifestations cliniques

- **Neuropathies périphériques**
- La paralysie pseudoradiale de Remak: polynévrite motrice dégénérescence axonale: Intoxication prolongée ou aigue. Déficit précoce des extenseurs longs du médius et de l'annulaire donnant un aspect "fait les cornes". Elle s'étend ensuite aux autres doigts et aux extenseurs du poignet.
- La polynévrite sensitivo-motrice des membres inférieurs (polynévrite éthylique) : Algies fulgurantes pseudotabétiques très invalidantes
- Paralysie de type Aran-Duchenne ou Duchenne-Erb
- Syndrome de sclérose latérale amyotrophique
- Formes sévères, l'EMG montre l'atteinte neurogène
- Forme latente, l'EMG montre des anomalies des vitesses de conduction nerveuses et sensitives.
- La neuropathie périphérique: réversible aux stades précoces, grevée de séquelles fonctionnelles majeurs en cas de retard thérapeutique.

Manifestations cliniques

- **Atteinte rénale**
  - **Néphropathie saturnine subaiguë**
    - Tubulopathie, cliniquement et biologiquement latente
    - HTA paroxystique rare
    - Protéinurie minime ou absente, urée et créatinémie plasmatiques normales et une uricémie parfois augmentée
  - **Néphropathie saturnine chronique**
    - IR lentement progressive, hypertensive en règle
    - Clairance de l'urée affectée et hyperuricémie
  - **Manifestations goutteuses**
    - L'hyperuricémie s'accompagne de crises de goutte récurrentes (50%)

Manifestations cliniques

- **HTA et affections cardiovasculaires**
  - HTA ± complications cardiocirculatoires dans l'intoxication subaigue
  - L'intoxication chronique majore le risque hypertensif, les cardiomyopathies et l'insuffisance coronarienne.
- **Manifestations hématologiques**
  - anémie discrète le plus souvent hypochrome ou normochrome
  - dans l'intoxication chronique, l'anémie est réfractaire ou sidéroblastique, réversible après traitement chélateur.
- **Manifestations diverses**
  - rôle immunodépresseur
  - thyroïde: dépression de la captation de l'iode par la thyroïde et diminution de la thyroxine sérique
  - testicule: hypospermie, hypofécondité
  - Effets sur la grossesse : plusieurs études épidémiologiques ont montré un risque élevé d’avortement, d’accouchement prématuré et d’enfants de petits poids de naissance, chez les femmes dont la Pbs dépasse 250 µg/l.

Diagnostic biologique du saturnisme
Tests métaboliques (action biologique, toxicité tissulaire)

- **ALA urinaire:**
    - Quasi spécifique du saturnisme (- états de stress: post op, insuffisance hépatique cellulaire), survient dans l'intoxication chronique où la plombémie est > 400 µg/l
    - Normale: 35 µmol/l, Taux dangereux: > 150 µmol/l
- **Coproporphyrines urinaires (CPU)**
    - Elévation pour des seuils d'intoxication supérieurs à ceux qui augmentent l'ALA urinaire.
- **Protoporphyrines érythrocytaires libre (PPE)**
    - S'élèvent pour des plombémies de 200 à 250 µg/l et traduisent une exposition au plomb relativement prolongée (> 3 mois)
    - Non spécifique (carence martiale, thalassémie, porphyrie)
    - Les **protoporphyrines zinc (PPZ**) sont préférées aux PPE.
- **Recherche d'hématies à granulations basophiles (HGB)**
    - Frottis sanguin: accumulation d'ARN par inhibition de la dégradation des bases puriques.
    - Retrouvées dans la thalassémie et l'anémie de Biermer.
    - Imprégnation significative: 2 HGB/1000 hématies.
- **Inhibition de l'ALA déshydrase globulaire**
    - Enzyme la plus sensible au plomb, non spécifique. Son inhibition débute pour une plombémie entre 150 – 200 µg/L
    - Intérêt dans le dépistage du saturnisme accidentel ou environnemental.
- **Inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase**
- **Hémoglobine est diminuée**
- **Urée sanguine est élevée**

Diagnostic biologique du saturnisme
Tests toxicologiques (tests d'exposition)

- **Plombémie** (plomb dans le sang)
  - L'OMS fixe les normes à : Homme < 400 µg/l, Femme < 300 µg/l
  - > 700 µg/l : chez un sujet professionnellement exposé, il faut des investigations complémentaires
  - > 800 µg/l : arrêt immédiat de l'exposition
- **Plomburie**
  - Reflète la quantité de plomb filtré par le rein et dépend de la plombémie. De part sa variation intra individuelle, le dosage a peu d'intérêt.
- **Plomburie provoquée**
  - Perfusion en IV **d'EDTA calcique (Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique)**
  - Diagnostic de certitude de l'imprégnation saturnine
  - Divers protocoles en fonction de la quantité d'EDTA calcique à perfuser et la durée de recueil des urines
  - Adulte: 1 g EDTA calcique dilué dans 250 ml de soluté isotonique, perfusé en 3 h
  - > 300 à 500 µg/l/**5 h** : imprégnation saturnine excessive
  - > 800 µg/l/**24 h** : imprégnation saturnine excessive
- **Plomb: osseux, phanères et salive;** mais la contamination extérieure est importante.

Traitement du saturnisme

Traitement chélateur

- **EDTA calcique** échange des ions Ca^{2+} contre des ions Pb^{2+}
  - Administration: IV ou IM profonde associé à la procaïne
  - Posologie moyenne: 1 g à 2 g/j ou 20 mg/kg/j chez l'adulte, en perfusion lente pendant 5 jours et ne pas dépasser 50 mg/kg/j
  - Effets secondaires:
  - Favorise le transfert du Pb du tissu osseux vers le cerveau
  - Néphrotoxique peut donner une IR aigu (à éviter ou diminuer les doses en cas de fonction rénale perturbée).
  - Manifestations dermatologiques (chélate le zinc)
  - La plomburie de 24 h du 1er jour de chaque cure, si elle est > à 800 µg/24 h détermine la poursuite du traitement.
- Autres chélateurs: la **D-pénicillamine,** le **DMSA:** acide méso-2,3 dimércapto-succinique et le **BAL:** british anti-lewisite

Traitement du saturnisme

Traitement symptomatique

- Formes sévères: réanimation avec assistance ventilatoire
- Antispasmodiques à fortes doses en cas de coliques de plomb
- Anticomitiaux/parentérale dans l'encéphalopathie saturnine
- Solutés hypertoniques en IV pour lutter contre l'œdème cérébral
- Dialyse dans la néphropathie sévère pour une élimination rapide et importante du plomb.
- Antihypertenseurs dans les poussées paroxystiques
- Zinc pour diminuer la toxicité du plomb et de certains chélateurs

Traitement de l'intoxication aigue

- Lavage gastrique avec une solution précipitant le plomb : sulfate insoluble (40 mg de sulfate de sodium et de magnésium/ 1 l d'eau)
- Substance émétisantes en absence de troubles de la conscience ou de la déglutition
- TRT chélateur par la suite.

Prévention

P. Technique

- Travail en vase clos
- Assurer une ventilation générale
- Aspiration à la source
- Port de masque
- Interdiction de fumer, manger sur les lieux de travail

P. Médicale

- Une fiche d'aptitude à la visite d'embauche (VE) ou à la visite périodique (VP).
- Examen clinique
- Tests biologique: FNS, hémoglobine, hématocrite, ALA urinaire ou PPZ
- Tests toxicologiques: plombémie
- Contre indications absolues: porphyries, grossesse et allaitement
- Contre indications relatives: anomalies congénitales des hématies, affections chroniques acquises hématologiques, rénales, hépatiques, neurologiques ou dermatologiques

Contrôle de l'exposition

- Plomb dans l'atmosphère
- Plombémie (chiffre individuel le plus élevé)
- ± ALA urinaire et PPZ
- Information sur le danger du au plomb, les moyens de protection et le contrôle périodique

Réparation

- Le tableau n°1 des MP répare la colique de plomb, la paralysie des extenseurs des doigts et des petits muscles de la main, l'encéphalopathie aigue, la néphrite azotémique, l'anémie et le syndrome biologique (Hb < 13 g/100 ml de sang, taux d'hématies ponctués HP > 1/1000 et une élévation de l'ALA urinaire > 20 mg/1000 ml
- La liste indicative.

Tableau n°1:maladies causées par le plomb et ses composes

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
• Syndrome douloureux abdominal paroxystique apyrétique avec état subocclusif (coliques de plomb), habituellement accompagné d'une crise paroxystique hypertensive et d'une poussée d'hématies à granulations basophiles. • Paralysie des extenseurs des doigts ou des petits muscles de la main . • Encéphalopathie aiguë : a- Survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs des symptômes inscrits au tableau. b- Ne s'accompagnant pas de ces symptômes en cas d'intoxication due aux dérivés alcoyles du plomb tels que le plomb tétraéthyle. • Néphrite azotémique ou néphrite hypertensive et leurs complications. • Anémie confirmée par des examens hématologiques répétés accompagnée d'hématies à granulations basophiles. • Syndrome biologique caractérisé par un abaissement de l'hémoglobine à moins de 13 grammes par 100m1 de sang, par un taux d'hématies ponctuées supérieur à I pour 1.000 hématies et une élévation de l'acide delta aminolévulinique urinaire supérieur à 20mg pour 1.000m1.	90 jours 1 an 30 jours 5 ans I an 90 jours	• Extraction, traitement, préparation, emploi et manipulation du plomb, de ses minerais, de ses alliages, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment : • Extraction et traitement des minerais de plomb et résidus plombifères ; • Métallurgie, affinage, fonte, laminage du plomb, de ses alliages et des métaux plombifères ; • Récupération du vieux plomb ; • Soudure et étamage à l'aide d'alliages de plomb, ou en alliage de plomb ; • Fabrication, soudure, ébarbage, polissage de tous objets en plomb ou en alliages de plomb • Fonte de caractère d'imprimerie en alliage de plomb, conduite de machine à composer, manipulation de caractères de plomb ; • Fabrication, réparation des accumulateurs au plomb ; • Trempe de plomb et tréfilage des aciers trempés au plomb ; • Métallisation au plomb par pulvérisation; • Préparation et application des peintures, vernis, laques, encres, mastics, enduits à base de composés du plomb ; • Grattage, brûlage, découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères ; • Fabrication et application des émaux plombifères ; • Composition de verres au plomb ; • Fabrication et manipulation du plomb tétraéthyle, préparation de carburants qui en renferment, nettoyage des réservoirs contenant ces carburants. • Glaçure et décoration des produits céramiques au moyens de composés du plomb.

Tableau : les différentes formes cliniques, en fonction du degré et de la durée de l'exposition au plomb

Saturnisme aigu	Saturnisme chronique		
	Saturnisme mineur	Intoxication franche	Saturnisme ancien
Encéphalopathie Néphropathie ± IR aigue Colique de plomb	Asymptomatique ou Asthénie Trouble de l'humeur, irritabilité Troubles mnésiques Dyspepsie Myalgies, arthralgies	Altération état général Céphalées, myalgies Paresthésies Puis Neuropathie Encéphalopathie Colique de plomb Néphropathie et HTA Anémie, atteinte thyroïdienne et atteinte testiculaire	Néphrite chronique HTA Difficultés psychomotrices et scolaires (enfant)

Bibliographie

- M. Duc, P. Kaminsky, M. Klein. Intoxication par le plomb et ses sels. Editions techniques- Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-007-A-10, 1994, 10 p.
- R. Lauwerys. Plomb. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Masson, Paris. Edition 2000.
- R. Garnier. Toxicitè du plomb et ses dérivés. (Elsevier SAS, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-007-A-10, 2005, 14 p.